

学校编码:

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: 24520091153038

UDC\_\_\_\_\_

廈門大學

硕 士 学 位 论 文

苦参碱通过 Bid 介导的线粒体通路诱导人  
食管癌细胞凋亡的研究

Matrine Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis via  
Bid-mediated mitochondrial pathway in esophageal cancer cells

王 赓

指导教师姓名: 胡天惠 教 授

专 业 名 称: 药 理 学

论文提交日期: 2012 年 月

论文答辩时间: 2012 年 月

学位授予日期: 2012 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2012 年 月

# 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月        日

## 摘要

食管癌是一种高发的致命性恶性肿瘤，这些年来在美国及其他发达国家的迅速发展。在 2011 年确诊的病例超过 167200 例，在中国发病率也是居高不下。在食管癌的治疗手段中以手术和放化疗为主，但是由于食管癌对放化疗有很高的耐受性，而手术治疗又增加了患者的痛苦，所以我们亟待找到一种新的有效的药物治疗食管癌的方法。

苦参为中国传统中药，系豆科植物苦参的干燥根，是以苦参次碱 15 酮为基本结构的化合物，主要来源于苦参根及苦豆子的提取物。苦参提取物中含多种生物碱，最主要成分为氧化苦参碱和苦参碱。苦参碱对人体发挥很多药理作用，其中最值得我们注意的是苦参碱的抗癌作用，前人研究表明苦参碱可以抑制多种肿瘤，例如 *hela*，结肠癌，胃癌，骨肉瘤等，但是这些对苦参碱的作用机制仍然处于初级阶段。

Bid (BH3 interacting death agonist) 是一个具有多种功能的且只含有 BH3 结构域的 Bcl-2 家族成员。研究表明，Bid 在 DNA 损伤修复和促进细胞凋亡中发挥双重功能。同时，Bid 可以通过激活不同的信号通路对肿瘤细胞的发生发展起到抑制或者促进的效果，而且研究体系的不同也可能导致 Bid 表现出不同的生物学功能。

本论文系研究苦参碱在人食管癌细胞体内、体外抗癌的机制。首先，苦参碱在细胞培养过程中，对细胞存活率呈时间-剂量依赖的关系，并且通过上调蛋白 p53 和 p27 诱导细胞凋亡，使人食管癌细胞周期阻滞在 G0/G1 期，苦参碱对凋亡通路上关键蛋白的调节也促进了人食管癌细胞的凋亡。而后将食管癌鳞状细胞 Eca-109 对裸鼠进行皮下成瘤实验并对肿瘤进行解剖分析。实验证明苦参碱通过下调 BCL-2/Bid 蛋白，上调 caspase-9 蛋白的活性促进肿瘤细胞凋亡。进一步实验证明苦参碱的促食管癌鳞状细胞 Eca-109 凋亡是通过线粒体通路而非蛋白受体通路，在苦参碱作用下蛋白 Bid 在凋亡过程中从细胞核向线粒体转移。在体内实验中，我们发现在裸鼠体内苦参碱有很明显的抑制体内肿瘤的作用。

促进凋亡因子 (AIF) 激活依赖 caspase 和非依赖 caspase 通路。PARP 是非依赖 caspase 凋亡通路的重要活化因子, DNA 破坏后生成 PAR 的聚合物。过度激活 PARP 启动了细胞核信号释放到线粒体内并出发了 AIF 的释放, AIF 随后从线粒体中释放并转移到细胞核引起外围染色体的沉积, 产生大 DNA 碎片最终引起细胞毒性。本论文证明苦参碱可以加剧 PARP 的激活引起降解, 并且证实苦参碱可以进入细胞核, 激活非依赖性 caspase 通路引起外围染色体沉积, 而后引起细胞凋亡。实验证明细胞内总 AIF 表达量和细胞质内 AIF 表达量在苦参碱诱导下并未出现有意义的量的变化。我们推测在人食管癌细胞凋亡中 AIF 介导的非依赖性 caspase 通路并未起作用。

本论文认为天然药物苦参碱可以作为人食管癌治疗的新型潜在性治疗手段。

**关键词:** 苦参碱; 食管癌; 凋亡

## Abstract

Esophageal cancer is one of the deadliest cancers and the incidence of esophageal adenocarcinoma has increased rapidly in the United States and other developed countries in recent years. In 2011, 167200 estimated new cases were diagnosed, with a high incidence of new cases in China. Although esophageal squamous cell carcinoma with surgical treatment is given priority to, local radiotherapy and auxiliary chemical drug therapy are equal important in prognosis. However esophageal cancer is highly resistant to chemotherapy. Therefore, discovery of novel drugs to treat esophageal cancer is essential.

Matrine, a member of Sophora family, is an alkaloid found in plants, and produces plethora pharmacological effects, including anti-cancer effects. Studies confirmed that matrine can inhibit a variety of tumor cells, for example, hela, gastric tumor, colorectal carcinoma, osteosarcoma, etc. However, the mechanism involved remains largely unknown. Bid, a BH3 domain-only agonist, is a BH3-only Bcl-2 family member with multiple functions. Studies suggest that Bid has dual functions on inducing apoptosis and DNA damage repair in cells. It can also induce the activation of different signaling pathways to promote or inhibit the tumor development, and it can show different biological functions in different research systems.

This study is conducted to investigate the anti-cancer mechanisms of matrine in human esophageal cancer *in vitro and in vivo*. In human esophageal cancer cell Eca-109 culture, matrine significantly decreases the cell viability in a dose-dependent manner, and induces apoptosis as well as cell cycle arrest in G0/G1 phase by up-regulation of p53 and p21. By regulating the expression of the apoptosis pathway's key proteins, matrine induced the human esophageal cancer cells. Eca-109 esophagus tumor has been obtained by implanted the tumor cells into nude BALB/c mice. The expression of several apoptosis-related proteins in cells and tumor tissues

were evaluated by Western blot analysis. We found that matrine decreased cell viability by inducing cell apoptosis of the down-regulation of the ratio of BCL-2/Bid and increasing activation of caspase-9. Further studies indicated that matrine induced apoptosis of Eca-109 was through the mitochondria-mediated internal pathway, but not by death receptor-mediated extrinsic apoptotic pathway, which was confirmed by Bid translocated from the nuclear to mitochondria during the procession of the apoptosis induced by matrine. *In vivo* study found that matrine effectively inhibited the tumor formation of Eca-109 cells in nude mice.

Apoptosis-inducing factor (AIF), which activates caspase-dependent and caspase-independent cell death. PARP is emerging as an important activator of caspase-independent cell death, generates the PAR polymers following DNA damage. Overactivation of PARP initiates a nuclear signal that propagates to mitochondria and triggers the release of AIF, then AIF shuttles from mitochondria to the nucleus and induces peripheral chromatin condensation, large-scale fragmentation of DNA and ultimately cytotoxicity. Our investigation have proved that matrine can increase the PARP degradation. And we also find that matrine locates into the nucleus, triggers this caspase-independent way to induce peripheral chromatin condensation, then leading the cell cytotoxicity. We proved the total AIF has no change either in the drug treated group or the drug-free group, the same situation is showed in the cytoplasm. We inferred that AIF caspase-independent pathway is not involved in Eca-109 cell apoptosis.

Our study suggests that matrine could serve as a potential novel agent from natural products to treat esophageal cancer.

**Keywords:** Matrine, esophageal cancer, apoptosis

# 目 录

第 1 章 引言 .....	1
1.1 苦参碱的抗肿瘤研究 .....	1
1.1.1 苦参碱抑制肿瘤细胞增殖和诱导分化.....	2
1.1.2 苦参碱抗肿瘤细胞黏附与浸润转移.....	5
1.1.3 苦参碱抗癌作用其他机制.....	5
1.2 靶向治疗与肿瘤 .....	7
1.3 本课题研究的目标、内容与意义 .....	10
第 2 章 实验材料与方法 .....	11
2.1 实验材料 .....	11
2.1.1 细胞系和裸鼠 .....	11
2.1.2 工具酶和抗体 .....	11
2.1.3 主要化学试剂和耗材.....	12
2.1.4 细胞培养试剂.....	12
2.1.5 主要仪器.....	13
2.1.6 主要溶液配制.....	14
2.2 实验方法 .....	15
2.2.1 细胞培养.....	15
2.2.2 细胞增殖生存率测定 (MTT 法) .....	16
2.2.3 细胞凋亡率检测 (Annexin-V/PI 双染法) .....	16
2.2.4 细胞周期检测 (PI 单染法) .....	16
2.2.5 MS 测量特征峰 .....	17
2.2.6 细胞全蛋白抽提.....	17
2.2.7 分离抽提细胞核、质和线粒体蛋白.....	18
2.2.8 Western Blot.....	18
2.2.9 免疫荧光.....	19
2.2.10 裸鼠皮下成瘤实验.....	19
2.2.11 数据处理.....	20
第 3 章 结果与讨论 .....	21
3.1 结果 .....	21
3.1.1 苦参碱对人食管癌细胞存在抑制作用.....	21



3.1.2 苦参碱有效诱导人食管癌鳞状细胞发生凋亡 .....	22
3.1.3 苦参碱对人食管癌鳞状细胞的细胞周期的作用 .....	24
3.1.4 苦参碱在人食管癌鳞状细胞的核定位 .....	27
3.1.5 苦参碱抑制人食管癌鳞状细胞引起凋亡的机制 .....	29
3.1.6 苦参碱对于人食管鳞状细胞影响的体内研究 .....	35
3.1.7 苦参碱对于人食管鳞状细胞凋亡的非经典通路研究 .....	38
<b>3.2 讨论 .....</b>	<b>40</b>
3.2.1 苦参碱对人食管癌鳞状细胞的生存率的影响 .....	41
3.2.2 苦参碱有效诱导人食管癌鳞状细胞发生凋亡 .....	41
3.2.3 苦参碱对人食管癌鳞状细胞细胞周期阻滞在 G1/G0 期 .....	42
3.2.4 苦参碱对人食管癌鳞状细胞相关的抑癌蛋白表达的影响 .....	43
3.2.5 苦参碱在人食管癌鳞状细胞内的核定位 .....	43
3.2.6 凋亡相关蛋白对苦参碱诱导人食管癌鳞状细胞凋亡的调控 .....	44
3.2.7 苦参碱对人食管癌鳞状细胞中 Bid 亚细胞定位的影响 .....	45
3.2.8 体内研究苦参碱对人食管癌鳞状细胞增殖抑制作用 .....	47
3.2.9 苦参碱对人食管癌鳞状细胞中非经典通路的影响 .....	48
<b>结 论 .....</b>	<b>49</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>51</b>
<b>致 谢 .....</b>	<b>55</b>

## Contents

<b>Chapter I Preface</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Matrine on the anti-tumor research</b>	<b>1</b>
1.1.1 Matrine induces differentiation and inhibits proliferation of tumor cells	2
1.1.2 Matrine inhibits invasion and metastasis of tumor cells	5
1.1.3 Other anti-cancer mechanism of matrine	5
<b>1.2 Targeted therapy and tumor</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Aims, contents and significance of the projects</b>	<b>10</b>
<b>Chapter II Materials and methods</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Materials</b>	<b>11</b>
2.1.1 Cell lines and nude mice	11
2.1.2 Enzymes and antibodies	12
2.1.3 Chemical reagents	12
2.1.4 Reagents for cell culture	12
2.1.5 Equipments	13
2.1.6 Buffers	14
<b>2.2 Methods</b>	<b>15</b>
2.2.1 Cell culture	15
2.2.2 Cell viability (MTT assay)	16
2.2.3 Apoptotic rate (Annexin-V/PI staining)	16
2.2.4 Cell cycle (PI staining)	16
2.2.5 The characteristic peak detected by MS	17
2.2.6 Total protein extraction	17
2.2.7 nuclear, Cytosolic and mitochondrial protein extraction	18
2.2.8 Western Blot	18
2.2.9 Immunofluorescence	19
2.2.10 Tumor xenograft in nude mice	19
2.2.11 Data analysis	20
<b>Chapter III Results and discussion</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Results</b>	<b>21</b>
3.1.1 Effect of matrine on the viabilities of human esophageal cancer cells	21

3.1.2 Matrine induces apoptosis in human esophageal cancer cells .....	22
3.1.3 Effect of matrine on the cell cycle of human esophageal cancer cells .....	24
3.1.4 Matrine located in nuclear in human esophageal cancer cells .....	27
3.1.5 Apoptotic molecular mechanisms of human esophageal cancer cells induced by matrine .....	29
3.1.6 Effect of matrine on the proliferation of human esophageal cancer <i>in vivo</i> .....	35
3.1.7 Effect of matrine on caspase-independent pathway of human esophageal cancer cells .....	38
<b>3.2 Discussion .....</b>	<b>40</b>
3.2.1 Inhibition effect of matrine on the viabilities of human human esophageal cancer cells .....	41
3.2.2 Matrine induces apoptosis in human esophageal cancer cells .....	41
3.2.3 Matrine induces cell cycle arrest in G0/G1 in human esophageal cancer cells .....	42
3.2.4 The expression of inhibited tumor protein of human esophageal cancer cells after matrine treatment .....	43
3.2.5 Matrine located in nuclear of human esophageal cancer cells .....	43
3.2.6 Expression of apoptosis-related proteins in human esophageal cancer cells by Matrine treatment .....	44
3.2.7 Effect of the site-specific of Bid in human esophageal cancer cells induced by matrine .....	45
3.2.8 Effect of matrine on the proliferation of human esophageal cancer cells <i>in</i> <i>vivo</i> .....	47
3.2.9 Effect of caspase-independent pathway in human esophageal cancer cells by matrine treatment .....	48
<b>Conclusions .....</b>	<b>49</b>
<b>References .....</b>	<b>51</b>
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>55</b>

## 第1章 引言

食管癌 (esophageal cancer) 已成为世界上最常见的恶性肿瘤之一, 显著的地域性分布差异是人食管癌流行病学的突出特征, 高、低发区之间的界限十分分明, 最高与最低区发病率和死亡率甚至相差 500 倍。每年全世界新增加的 30 万食管癌患者中, 约有一半发生在中国, 并且中国已成为世界上食管癌发病率和死亡率最高的国家, 河南、河北等地区食管癌发病率位居我国首位。尽管国内外临床和科研工作者经过多年的探索实践, 在食管癌的防治方面已取得很大的成绩, 但食管癌的治愈率和预后都并未取得令人满意的成果。

食管癌的临床治疗手段主要通过外科手术、放疗和化疗, 而预后却往往不令人满意。近年来, 随着多学科综合治疗肿瘤的广泛兴起和发展, 食管癌的防治手段都有了一定的进步。但是, 由于食管癌本身所特有的生物学特性, 比如会出现对放射线敏感性较低、对化疗药物的敏感性较低等问题, 使食管癌成为了目前尚缺乏有效治疗手段的疾病。虽然, 早期食管癌术后 5 年的生存率达到 80~90%; 但中晚期病人术后生存率仅为 10%左右<sup>[1]</sup>, 后者也正是临床最多见的食管癌病例。

由此可见, 在我国积极开展食管癌的基础与临床上的防治研究, 特别是运用现代分子生物学技术为手段揭示食管癌在人体内发生发展过程中的重要机制; 加强对食管癌的特异性分子靶点治疗方向药物的开发研究, 为食管癌的临床治疗提供新的思路和策略, 具有非常重要的意义。

### 1.1 苦参碱的抗肿瘤研究

苦参为中国传统中药材, 系豆科植物苦参的干燥根, 主要成分是一类以苦参次碱 15 酮基本结构为主体的化合物, 主要从苦豆子及苦参根中提取。其提取物中含有多生物碱, 但主要有效化合物为氧化苦参碱和苦参碱。苦参碱,

(dodecahydro-3a, 7a-diaza-benzo[de]anthracen-8-one, molecular formula: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O, matrine, 图 1-1), 分子式为 C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O。根据《本草纲

目6》中记载苦参，苦寒，无毒，具有清热解毒、祛风燥湿、补中明目、养肝胆气等功效。在现代医学领域中，众多基础和临床研究结果显示，苦参碱具有抗心律失常，免疫抑制，抗炎，抗寄生虫，抗病毒，抗纤维化等多种药理作用，并广泛应用于临床。

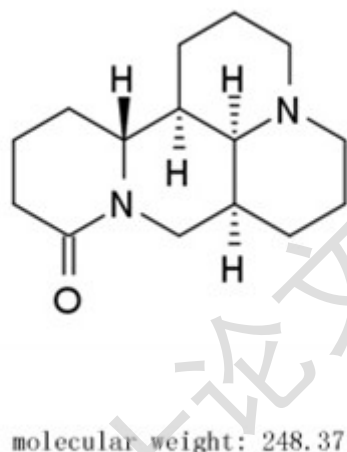


图 1-1 苦参碱的化学结构

Fig. 1-1. The chemical structure of matrine

目前的研究显示，苦参碱的抗肿瘤作用机制主要包括以下几个方面：

### 1.1.1 苦参碱抑制肿瘤细胞增殖和诱导分化

端粒酶是一种特殊的逆转录酶，主要介导不断合成端粒重复序列再添加到染色体末端的过程，是合成端粒过程中必需的酶。在几乎所有类型的肿瘤中均有不同程度的端粒酶的表达，但在正常人细胞中尚未发现该酶活性。李伏娥等<sup>[2]</sup>用苦参碱处理人胃癌细胞株SGC-7901 后，用四甲基偶氮唑蓝（MTT）法测定细胞生长抑制效应，显微镜下观察胃癌细胞形态变化，应用流式细胞仪（FCM）检测细胞周期和凋亡，用PCR-ELISA 法对胃癌细胞端粒酶活性进行检测。结果

不同浓度的苦参碱对SGC-7901有明显抑制作用,且呈时间-剂量依赖性,通过形态学观察也发现大量肿瘤细胞的染色质凝聚,核碎裂,并伴随着凋亡小体产生,细胞即出现明显的凋亡形态特征,FCM 检测结果显示苦参碱作用后,G0/G1 期细胞比例增高,S 期、G2/M 期细胞比例下降,苦参碱在诱导肿瘤细胞凋亡的同时伴随端粒酶活性下调,且随着苦参碱处理浓度的增大和时间的延长,对端粒酶的抑制作用逐渐增强,提示MAT 能明显抑制人胃癌细胞系SGC-7901 端粒酶活性,从而抑制肿瘤细胞的增殖。此外有实验证明,苦参碱抑制肿瘤细胞增殖和诱导分化的机制还可能与细胞周期蛋白,增殖相关癌基因及细胞增殖代谢和PCNA, AFP 等有关。

#### 1.1.1.1 苦参碱抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞发生发展的重要生物学特征之一便是无限制增殖。为了观察苦参碱对人胶质瘤细胞株U251 细胞生长的影响,已有研究采用MTT 比色法,发现随着苦参碱药物处理浓度的增加,对肿瘤细胞的增殖抑制作用逐渐增强。与空白对照相比,苦参碱低浓度处理时(0.025 和0.05 g/L),对肿瘤细胞的抑制作用较弱,但是随着浓度的增大达到0.10 g/L时,对肿瘤细胞具有明显的抑制作用。真核细胞内重要的转录因子---C-myc,参与细胞增殖和凋亡调控,诱导下游基因 mRNA 转录和蛋白表达,其表达的异常增加使细胞增殖和凋亡的动态平衡遭到破坏,从而诱导细胞转化和形成肿瘤<sup>[3]</sup>。采用RT-PCR方法,观察原癌基因C-myc 表达情况,结果表明,随着苦参碱作用剂量的增加,C-myc 基因的表达出现明显被抑制的作用,由此推断苦参碱使U251细胞中原癌基因C-myc表达受到抑制,推断其是抑制U251细胞增殖的作用机制之一<sup>[4]</sup>。PCNA-增殖细胞抗原是DNA 合成过程中的必需物质DNA多聚酶 的辅助因子,其表达量的下降可对肿瘤

细胞增殖产生抑制<sup>[5]</sup>。同样具有促肿瘤细胞增殖作用的还有甲胎蛋白(AFP)等。有实验表明,苦参碱可以使PCNA、AFP以及分裂指数降低,进而抑制K562细胞的增殖,用直接杀伤的方式抑制K562细胞的代谢达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

#### 1.1.1.2 苦参碱诱导肿瘤细胞分化

肿瘤细胞的重要生物学特征之一——分化不良。以有研究显示,0.1g/L苦参碱能诱导白血病细胞K562的分化,白血病细胞K562形态上类似于中幼红和晚幼红细胞。测得的联苯胺染色阳性率由1%~2%上升至7%,同时,细胞化学染色结果显示糖原由阴性转为100%强阳性。实验表明苦参碱对K562细胞的作用呈时间-剂量依赖性<sup>[5]</sup>。其他研究结果显示,首次通过对CD表面抗原分析,证明苦参碱作用于白血病细胞HL-60的机制是诱导其向成熟粒细胞系分化的这个过程。细胞周期的长短决定细胞增殖的速度,主要决定于G1期,而在G1期对肿瘤细胞进行阻滞可使细胞增殖周期延长,诱导其分化。研究表明,HL-60细胞在苦参碱药物处理后,被阻滞在G1期,导致细胞增殖减慢,有分化的趋势。同时,苦参碱作用后,HL-60细胞中的C-myc基因表达量降低,这可能为苦参碱诱导HL-60细胞分化的重要机制<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.1.3 苦参碱促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是有核细胞在受到生理或病理信号刺激后通过启动凋亡诱导途径,最后激活Caspase,引发Caspase级联反应,通过裂解特异性底物及激活内源性核酸酶,使凋亡细胞呈现典型的形态学和生物化学特征。细胞凋亡对于多细胞生物的正常发育和维持是必不可少的,它负责清除生

理上不需要的细胞，以维持机体的自我稳定性，并不伤害到整个机体。

### 1.1.2 苦参碱抗肿瘤细胞黏附与浸润转移

黏附分子家族中的一员--CD44，它所负责编码的是细胞表面的一组跨膜糖蛋白。一些肿瘤在转移过程中，往往伴有CD44因子的上调表达。林洪生等研究<sup>[7]</sup>苦参碱处理后对肿瘤细胞与内皮细胞黏附、CD44、CD49黏附因子的表达及其对内皮细胞通透性影响，研究发现苦参碱对肿瘤细胞、内皮细胞的黏附作用具有明显的抑制，并明显对CD44、CD49黏附因子的表达也有一定的抑制，同时还可以减轻了内皮细胞通透性，从而保护内皮细胞的完整，肿瘤细胞与基质的黏附被阻断了，减少肿瘤的转移。

### 1.1.3 苦参碱抗癌作用其他机制

如阻止某些可引发肿瘤的慢性炎症的发展及抑制某些致癌病毒，诱导细胞的凋亡，抑制肿瘤新生血管的形成，抑制减低化疗药物的毒性作用和肿瘤的耐药性，增强肿瘤宿主对肿瘤细胞的免疫反应，以及苦参碱的预防性化疗作用等。

#### 1.1.3.1 苦参碱逆转肿瘤细胞耐药性

肿瘤细胞多药耐药（MDR）：肿瘤细胞组织对多种化学结构不同，作用机制各异的抗肿瘤药物，具有交叉耐受的性质，这一性质被认为是多种肿瘤化疗不敏感或者失败的主要原因。人类基因组图谱中存在两个MDR基因，mdr1和mdr2基因，通过研究得出对于人体肿瘤细胞耐药相关的只有mdr1基因。肿瘤细胞多药耐药的发生，主要是通过肿瘤细胞多药耐药相关的mdr1基因过度表达的膜糖黏蛋白P170、肿瘤细胞DNA拓扑异构酶TOPO等相关酶活性增加、肺耐药蛋白LRP水平升高为表现<sup>[8]</sup>。研究证明，苦参碱口服给药抑制化疗诱导下的获得性多药



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库